Prof. CARLO CENI

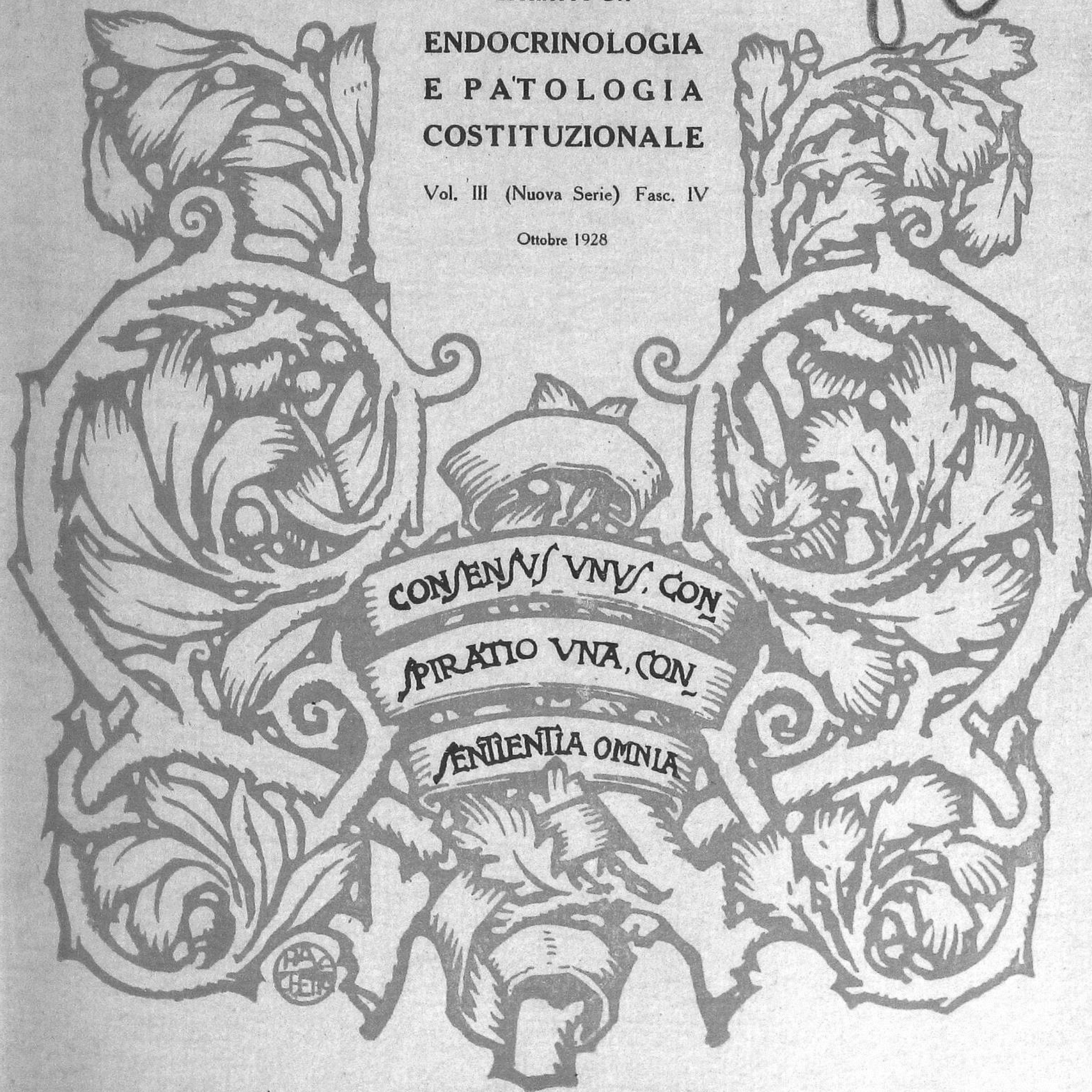
Proprietà biologiche e terapeutiche delle ghiandole germinative di vertebrati inferiori

ESTRATTO DA

ENDOCRINOLOGIA
E PATOLOGIA
COSTITUZIONALE

Vol. III (Nuova Serie) Fasc. IV

Ottobre 1928

CONSENSUS UNUS, CON
SPIRATIO UNA, CON
SENTIENTIA OMNIA

CASA EDITRICE L. CAPPELLI - BOLOGNA

CLIN. DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVER. DI BOLOGNA
Diretta dal Prof. CARLO CENI

Proprietà biologiche e terapeutiche delle ghiandole germinative di vertebrati inferiori

Ricerche sperimentali ed osservazioni cliniche

(2ª Nota preventiva)

PROF. CARLO CENI

Nella mia nota antecedente sui principi attivi delle ghiandole germinative di alcuni vertebrati inferiori (uccelli e pesci) ho dimostrato come tanto la sostanza testicolare quanto quella ovarica, mentre sono inattive nella massima parte dell'anno, invece, durante determinati periodi della loro attività, posseggono proprietà specifiche di indubbio valore e superiore certo a quelle dei mammiferi; proprietà che sono facilmente dimostrabili sugli animali, anche se la sostanza viene somministrata per via orale.

Le piccole dosi (gr. 0,10-0,20 al giorno di sostanza essiccata sia testicolare che ovarica), somministrate anche non a lungo, esercitano sul pollo adulto una duplice azione, cioè un'azione stimolatrice sulle ghiandole sessuali e sulla pineale e un'azione inibitrice sulle paratiroidi, surreni, ipofisi e più specialmente sulla tiroide. Contemporaneamente a questa complessa reattività plurighiandolare, al trattamento opoterapico si ha un rapido aumento del peso dell'animale seguito dallo sviluppo dei caratteri sessuali esterni ed interni (reazione genetica) e l'arresto invece di ogni attività psichica materna (reazione antimaterna).

Le dosi elevate di gr. 1-6 della stessa sostanza ghiandolare essiccata perdono le loro proprietà stimolatrici specifiche, mentre conservano quelle inibitrici su tutte le ghiandole a secrezione interna, che possono estendersi anche alla pineale e alle ghiandole sessuali.

Riassumo ora i risultati delle ricerche sperimentali e delle osservazioni cliniche sulle proprietà terapeutiche di queste ghiandole germinali iperattive, limitandomi pel momento agli effetti avuti colle piccole dosi somministrate sempre per via orale.

I. Ricerche sperimentali. - Le ricerche sperimentali fu-

rono eseguite ancora su polli adulti, ma resi impotenti e sterili mediante l'acciecamento, il quale, come già dimostrai, provoca uno squilibrio pluriglandolare a tipo costante, analogo a quello che avviene in seguito ai traumi cerebrali, caratterizzato, cioè da ipofunzione del gruppo ghiandolare genetico-pineale e da iperfunzione del gruppo ghiandolare tireo-surreno-ipofisario.

Gli animali, mentre nei primi 3-5 giorni dal trauma sensoriale conservano inalterati la loro vivacità e il loro aspetto, in seguito entrano gradatamente in uno stato di depressione psico-motoria e pur nutrendosi deperiscono, diminuiscono di peso e perdono i caratteri sessuali esterni: il gallo cessa di cantare e la gallina cessa di deporre le uova per un lungo periodo di 3-4 mesi, specialmente quando l'acciecamento fu provocato durante l'inverno.

Invece quando il trauma viene prodotto durante la primavera e l'estate il periodo di depressione non di raro si abbrevia e si riduce a 2-3 settimane. In seguito nell'uno e nell'altro caso, gli animali riprendono, in parte almeno, la loro vivacità e i loro caratteri sessuali: il gallo ricomincia a cantare e la gallina a deporre l'uovo presso a che come prima, ma a periodi molto irregolari, intercalati da pause più o meno lunghe.

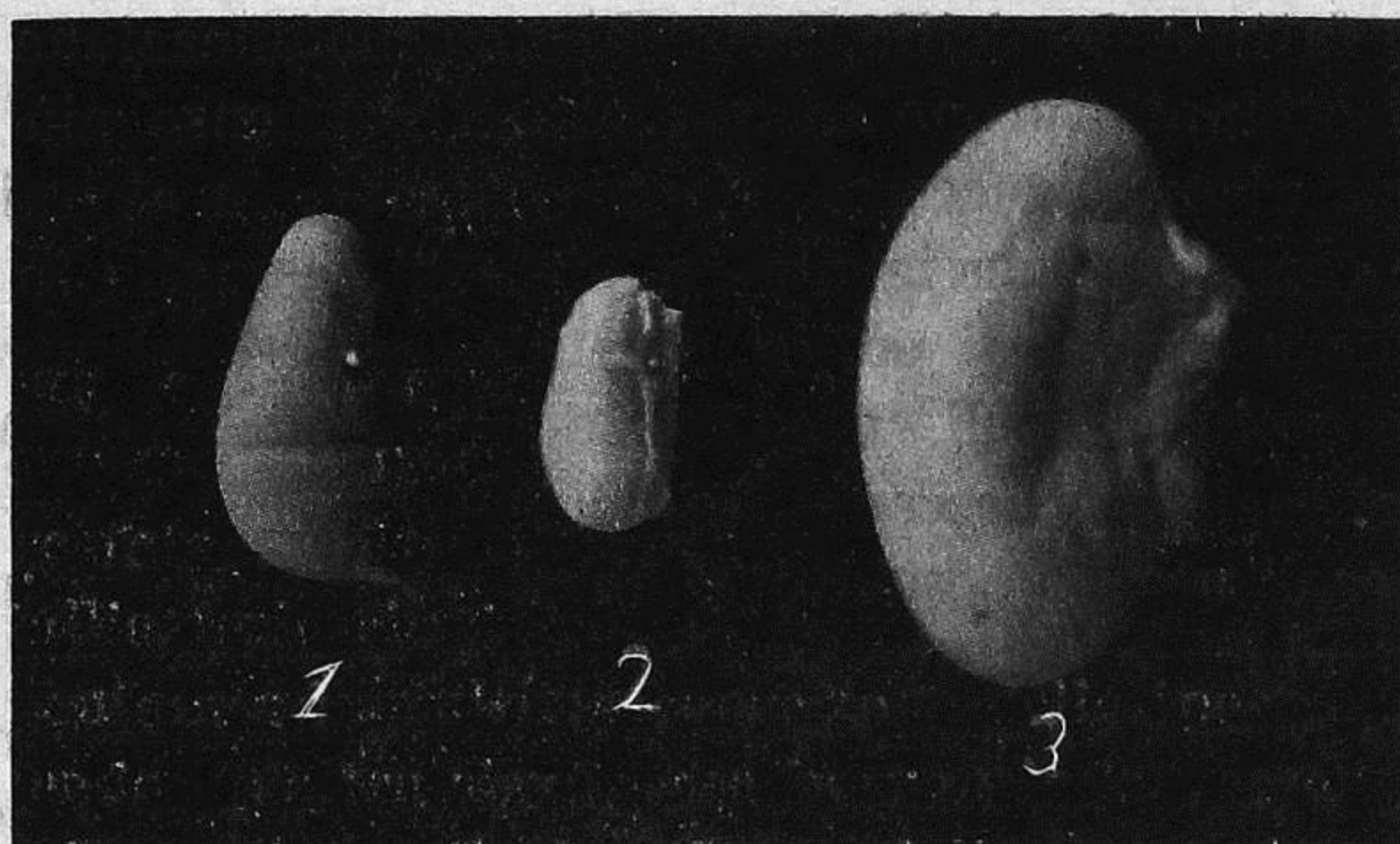
Le funzioni sessuali degli animali ciechi rimangono ad ogni modo compromesse a lungo, come ha potuto dimostrare anche il De Lisi che riscontrò una notevole distrofia anche in testicoli di galli ciechi da 1-2 anni e che da tempo avevano ripreso i loro caratteri sessuali.

Le attuali esperienze furono eseguite nel periodo invernale su due galli adulti e in piena virilità e su tre galline in ovulazione sottoponendo, subito dopo all'acciecamento, all'ingestione di dosi minime (gr. 0,10-20) di estratto secco di testicoli i primi e di ovaie iperattive le seconde. Gli animali riacquistarono presto il loro peso, l'aspetto e la vivacità di prima. I galli ripresero a cantare uno 14 e l'altro 25 giorni dopo l'acciecamento; mentre le tre galline ripresero a deporre le uova rispettivamente 18, 26, e 29 giorni dopo lo stesso trauma.

All'autopsia dell'animale, eseguita pochi giorni dopo la rapida soluzione della crisi post-traumatica, si constatò uno stato insolito di iperattività del gruppo ghiandolare genetico-pineale e di ipoattività del gruppo tireo-surreno-ipofisario; nè più nè meno come si ha durante il periodo naturale di attività sessuale (fig. 1).

Per quanto gli effetti deleterii dell'acciecamento sulla vita sessuale nel pollo varino, nella durata almeno, da soggetto a soggetto e specialmente, come già dissi, da stagione a stagione; tuttavia il rapido sviluppo dei caratteri sessuali esterni ed interni, tanto nel maschio che nella femmina ciechi, anche durante la stagione meno propizia (invernale),

non possono essere interpretati nel caso nostro che come l'effetto dell'azione specifica degli estratti testicolari ed ovarici iperattivi di vertebrati inferiori. Solo alla duplice proprietà stimolatrice ed inibitrice che queste ghiandole esercitano sul sistema endocrino nei due sessi, credo che si possa attribuire sia la soluzione della grave crisi depressiva che sussegue al trauma sensoriale, sia la rapida guarigione dei disturbi sessuali tanto immediati che tardivi che l'accompagnano.

Il successo ottenuto negli animali ciechi costituisce quindi una controprova delle proprietà biologiche e nello stesso tempo un'eloquente dimostrazione sperimentale delle proprietà terapeutiche delle ghiandole germinative in questione.

Testicoli di galli adulti acciecati durante il periodo invernale. Grandezza naturale.
1. Testicolo atrofico (peso gr 2.50) di gallo adulto, 30 giorni dopo l'acciecamento.
2. Testicolo atrofico (peso gr. 1.70) di gallo adulto, 90 giorni dopo l'acciecamento.
3. Testicolo normale (peso gr. 16) di gallo adulto, 40 giorni dopo l'acciecamento susseguito da trattamento opoterapico.

II. Osservazioni cliniche. — Le ricerche cliniche colle ghiandole germinative di vertebrati inferiori furono fatte allo scopo di sperimentare la loro duplice proprietà terapeutica stimolatrice ed inibitrice sui due sistemi ghiandolari a funzione centrale antitetica, cioè sul sistema genetico-pineale e su quello tireo-surreno-ipofisario. Esse furono pertanto estese alle più svariate forme morbose sia organiche che psichiche, il di cui squilibrio umorale risultasse caratterizzato da una ipoattività delle ghiandole sessuali, oppure da un'iperattività delle ghiandole antagonistiche e più specialmente della tiroide.

La sostanza ghiandolare sull'uomo fu sperimentata per un periodo variabile da uno o più mesi a seconda dei casi e somministrata non solo sotto forma di estratto secco, ma anche sotto forma di estratto liquido (idroglicerico), somministrati sempre a piccole dosi giornaliere con un massimo corrispondente sempre a gr. 3,50 circa di sostanza fresca.

Riassumo qui sotto i risultati di 144 osservazioni cliniche divise in vari gruppi che vanno dall'impotenza secondaria conclamata ai semplici stati di iposessualismo (malattie mentali), dall'ipertiroidismo basedowiano ai piccoli segni di iperattività tiroidea (tubercolosi).

a). Impotenza secondaria. - Le osservazioni furono fatte anzitutto nell'impotenza maschile secondaria, in 38 casi, accompagnata o no a semplici disturbi psichici, come nell'esaurimento mentale, nella neurastenia, nella nevrosi traumatica, nell'esaurimento delle forze vitali per senescenza fisiologica o precoce e in casi di debilitamento susseguito a malattie infettive, nei quali tutti da mesi e anche da anni la funzione sessuale era abolita, o più o meno seriamente compromessa per insufficienza di stimolo erotico e di erezione. La cura in quasi tutti questi casi fu fatta a domicilio, senza alcuna modificazione dietetica.

I risultati ottenuti furono sempre ottimi nel senso più stretto della parola, e senza alcun insuccesso. Mentre tuttavia in alcuni casi si ebbe una rapida e completa guarigione dei disturbi sessuali; in altri si ebbe solo un miglioramento, di solito notevole, ma raggiunto lentamente dopo due, tre e più mesi di cura. Il ricupero della virilità fu costante sopratutto nei casi di senescenza fisiologica.

In tutti i casi, nessuno escluso, si ebbe una rapida diminuzione della pressione sanguigna e del numero dei battiti cardiaci, un ricupero accentuato delle forze fisiche e intellettuali, e un insolito senso di benessere generale, nonchè un aumento del peso che in media oscillò da 1 a 3 Kg. con un massimo di Kg. 6 raggiunto nel periodo di sei mesi.

In qualche caso poi in cui all'impotenza si associava un'ipertrofia della prostata si notò una progressiva riduzione del volume dell'organo colla scomparsa dei relativi disturbi. In tutti questi casi, infine, i vantaggi dell'opoterapia sessuale non furono transitori ma durevoli.

b). Disturbi mestruali. L'ingestione di piccole dosi di sostanza ovarica iperattiva fu sperimentata nei disturbi sessuali della donna, complessivamente in 8 casi, e più precisamente nella oligomenorrea, nella dismenorrea che si accompagnano specialmente alle fasi di sviluppo, nonchè nelle turbe dell'età critica. Nell'oligomenorrea e nella dismenorrea il successo fu sempre completo, per quanto raggiunto il più spesso dopo più mesi di cura; mentre nei disturbi dell'età critica di solito non si ebbero che risultati parziali. Anche in tutti questi casi si notò sempre, ad ogni modo, un crescente miglioramento delle condizioni generali con regolarizzazione della pressione sanguigna e aumento qualche volta notevole del peso delle inferme.

Notevole è il caso di una giovane sposa che non ebbe figli, sofferente da oltre tre anni di una grave dismenorrea accompagnata da abbondante secrezione di colostro d'ambo le mammelle. Tali disturbi che

furono ribelli a cure galeniche e chirurgiche, scomparvero completamente nel periodo di alcuni mesi con somministrazione di piccole dosi alternate di estratti testicolari e ovarici.

c). M o r b o d i B a s e d o w. - Tenendo conto in modo particolare dell'azione inibitrice che gli estratti testicolari e ovarici iperattivi esercitano sulle varie ghiandole endocrine e in modo speciale sulla tiroide, l'opoterapia sessuale fu applicata, e con buon successo, anche in 6 casi di BASEDOW, di antica data e ribelli alle comuni cure medicamentose, opoterapiche e fisiche. I vari disturbi: l'esoftalmo, la tachicardia, l'ipertonia arteriosa, l'astenia muscolare, migliorarono in modo lento, ma progressivo, fino a scomparire completamente, come si notò in un caso dopo circa un periodo di due anni di cura interrotta da brevi periodi di pausa. In questo caso anche il volume della tiroide ritornò normale.

Anche in questi casi si ebbe un notevole miglioramento delle condizioni generali e un aumento del peso del corpo.

In questi casi la cura crociata, alternando cioè l'estratto testicolare con quello ovarico, è sembrata la più indicata.

I benefici effetti dell'opoterapia sessuale nei basedowiani pur troppo non sono però permanenti, ma di solito transitori; di modo che il trattamento deve esser continuato a lungo, sia pure con periodi di riposo anche di 1-2 e più mesi, se si vuol evitare la recidiva.

d). T u b e r c o l o s i - Gli effetti benefici dell'opoterapia sessuale sulle condizioni generali di organismi depauperati furono sperimentati nella tubercolosi, tenendo conto in modo speciale dello stato di ipertiroidismo che di solito accompagna la malattia, 37 individui affetti da varie forme tubercolari, la massima parte dei quali degenti da tempo nel tubercolosario di Cagliari vennero sottoposti per un periodo di un mese al trattamento di piccole dosi di estratto di testicolo e ovaio di vertebrati inferiori, somministrati indifferentemente a uomini e a donne. Riassumo in breve la relazione del Prof. LURIDIANA direttore del sopradetto istituto.

« Eccettuate le forme evolutive, tutte le altre forme di tubercolosi ebbero notevoli vantaggi dalla cura opoterapica e presentarono miglioramento delle condizioni generali, aumento del peso da 1 a 3 Kg., aumento delle forze e dell'appetito, miglioramento dell'aspetto e della sanguificazione, diminuzione dell'astenia e scomparsa dei piccoli segni di iperattività tiroidea.

In generale si notò ancora un'esaltazione erotica nell'uomo e regolazione delle funzioni mestruali nella donna. In alcuni casi si ebbe un miglioramento dei dolori, e in tutti una discreta diminuzione della tosse ».

Anche in questi casi è risultata evidente la polivalenza dei principi attivi degli estratti testicolari e di quelli ovarici, avendo dato risultati presso a che eguali tanto nell'uomo che nella donna.

Dal complesso dei risultati avuti si deve pertanto dedurre che l'opoterapia sessuale a piccole dosi per la sua azione anabolica agisce ottimamente quale ricostituente generale nella tubercolosi, elevando il tono dell'individuo e aumentandone rapidamente la resistenza organica.

Vedremo a suo tempo l'effetto della cura continuata a lungo sia a piccole che ad alte dosi.

e) Malattie mentali. - Accenno in ultimo ai risultati avuti colle ghiandole germinative iperattive di vertebrati inferiori nelle malattie mentali.

Le correlazioni tra ghiandole endocrine e sopratutto tra ghiandole sessuali e i disturbi mentali costituiscono senza dubbio uno dei problemi più importanti e più discussi dagli odierni alienisti, e non pochi di essi, considerando il cervello come un semplice organo di reazione ai tossici di origine endogena, vedono nell'endocrinologia la soluzione delle più ardue questioni di psichiatria.

La concezione patogenetica endocrina nelle malattie mentali, fu per primo sostenuta da KRAEPELIN per la demenza precoce (Schizofrenia) e consolidata in seguito specialmente dalle ricerche dialitiche ed istologiche di HAUSER, MOTT e PRADO Y SUCH che basandosi sul parallelismo tra la funzione degli organi della sfera genitale e il processo schizofrenico, vollero trovare nell'alterazione o nel disfacimento delle ghiandole genetiche la causa diretta della malattia.

Gli ottimi risultati osservati da WAGNER JAUREGG in vari casi di schizofrenia mediante la legatura dei canali deferenti, eseguita a scopo opoterapico, e quelli ancora ottenuti da KAUDERS colla somministrazione di dosi elevate di estratto testicolare (Testosan Sanabo), continuata per più mesi, deporrebbero pure per la grande importanza che hanno le ghiandole sessuali in questa malattia mentale.

Tali resultati furono di recente confermati da ROBIN GILBERT che nell'opoterapia testicolare prolungata e a dosi elevate ebbe lusinghieri risultati in molti casi di affezione mentale, e in modo speciale nella demenza precoce, collegata a insufficienze plurighiandolari e testicolari. Questo A. col trattamento opoterapeutico testicolare ottenne pure ottimi risultati nelle psiconevrosi collegate alla menopausa, nonchè nei disturbi di sviluppo (infantilismo, ritardo della pubertà), come pure nelle psiconevrosi più accessibili alla psicoanalisi (ossessione, isterismo, frigidità, impotenza ecc.).

P. SCHMIDT usando i preparati ovarici in varie forme mentali endogene, compresa la demenza precoce, non ebbe alcun successo. Que-

sto A. avrebbe avuto buoni risultati invece dall'uso del corpo luteo in un caso di ebefrenia collegato a dismenorrea, nel quale notò un miglioramento del ciclo mestruale insieme a dimagramento e miglioramento dello stato psichico. Comunque tutti questi risultati sono ancora ben lungi dal dimostrare che la disfunzione degli organi sessuali sia realmente la causa degli squilibri psichici.

L'uniformità delle alterazioni delle ghiandole sessuali a carattere sempre involutivo, come pure le alterazioni a carattere prevalentemente reattivo delle altre ghiandole a secrezione interna (tiroide, surreni, ipofisi) riscontrate dai diversi Autori (TODDE, MOTT, FORSTER ecc.) nelle più svariate psicopatie: nella demenza precoce, nella frenastenia, nella psicosi maniaco-depressiva, nella paralisi progressiva ecc. ecc., starebbero invece a provare che le alterazioni ghiandolari in questione rappresentano non la causa, ma l'effetto dello stesso disturbo mentale.

Che si tratti di effetti e non di cause sarebbe provato ancora dalla possibilità di riprodurre sperimentalmente negli animali, mediante traumi cerebrali e traumi psichici, alterazioni ghiandolari analoghe a quelle che si riscontrano negli alienati (CENI).

Lo squilibrio pluringlandolare ad ogni modo, per quanto secondario, avrebbe sempre un valore patogenetico non indifferente anche nei disturbi considerati oggi di origine endogena e più propriamente endocrina, in quanto che i tossici messi in circolo verrebbero a ripercuotersi alla loro volta sul cervello influendo sull'andamento, durata ed esito della malattia in corso.

Partendo ora da questo concetto patogenetico delle malattie mentali, da me e dai miei allievi (TODDE, DE LISI, DESOGUS) già da anni sostenuto e oggi condiviso da COLIN, FORSTER, KLIPPER, FISCHER e SCHULTZ, ho sperimentato l'opoterapia sessuale in varie forme di malattie mentali; complessivamente in 40 casi, specialmente la psicosi maniaco-depressiva, la demenza precoce e in generale nelle così dette forme di origine endogena.

L'esperimento fu fatto sempre con piccole dosi di sostanza ghiandolare somministrate a lungo, per più settimane e mesi.

Il numero delle osservazioni è ancora troppo esiguo per trarre giudizi definitivi generali e tanto meno giudizi particolari sui risultati ottenuti nelle diverse forme mentali; tuttavia, dal loro insieme, credo giustificate le nostre speranze in un avvenire dell'opoterapia in psichiatria pei suoi benefici effetti, sia sullo stato generale degli infermi, sia ancora sui disturbi psichici.

Anzitutto anche negli alienati non si è potuto notare alcuna spe-

cificità dei principi attivi della sostanza testicolare ed ovarica pei due sessi rispettivi.

Il miglioramento delle condizioni fisiche generali anche nelle forme di malattie mentali fu quasi costante. Esso ora fu lento, ora invece rapido e perfino tumultuoso fin dall'inizio della cura, specialmente nelle forme acute; così che l'aumento del peso degli infermi nei primi due mesi oscillò tra 2-4 Kg., raggiungendo un massimo in tre mesi, in cui si ebbe un aumento rispettivo di 6-8-10 Kg.

Non è apparso tuttavia alcun parallelismo costante tra il miglioramento organico e lo stato psichico degli infermi. Nelle forme demenziali in genere e in modo speciale nelle forme precoci conclamate e di data antica, come pure in alcune forme di psiconevrosi congenita i risultati avuti sullo stato mentale furono del tutto negativi, cioè, non si ebbe alcuna modificazione nei disturbi psichici.

Nelle psicosi post-infettive, nelle psicosi periodiche, sopratutto durante le fasi depressive, nelle psiconevrosi in genere e nei casi recenti con sintomatologia sospetta di ebefrenia non di raro si ebbe ora un semplice miglioramento transitorio; ora invece il miglioramento divenne presto progressivo e rapido fino alla guarigione completa con graduale scomparsa dei delirii, delle allucinazioni ecc.

Il parallelismo tra la cura opoterapica e il decorso del miglioramento della malattia ci autorizza ora a considerare i successi come dovuti, almeno in gran parte, all'azione terapeutica dei principi attivi delle ghiandole germinative. Non credo tuttavia possibile attribuire proprietà terapeutiche specifiche a tali sostanze. L'azione benefica dell'opoterapia sessuale nelle varie forme di malattie mentali non può essere interpretata che come un'azione coadiuvante di una guarigione spontanea, cioè, di un'azione che agevola il risolversi di processi morbosi combattendo tempestivamente squilibri umorali secondari alla malattia stessa.

Mi riservo in una relazione più completa di riferire su questi casi in modo esauriente. Sono in corso osservazioni cliniche con dosi elevate di estratto di glandole germinali iperattive e anche su queste si riferirà a suo tempo.

Concludendo, dopo i risultati sopra esposti ed ottenuti col trattamento opoterapico tanto negli animali quanto nell'uomo, si può dire che le ghiandole germinative iperattive di vertebrati inferiori esplicano un'azione curativa più o meno netta in tutti i casi svariati in cui esista uno stato di depressione funzionale del sistema ghiandolare sessuale, oppure un'esaltazione del sistema antitetico e specialmente della tiroide.

L'opoterapia sessuale serve in questi casi a ristabilire un equilibrio umorale fisiologico che corrisponde a quello dell'individuo adulto nella pienezza delle sue energie genetiche, migliorandone nello stesso tempo le condizioni fisiche generali ed aumentandone la tonicità cerebrale.

I principi attivi delle ghiandole sopradette mascoline e femminili non posseggono tuttavia una vera specificità rispetto al sesso corrispondente, ma si equivalgono negli effetti.

BIBLIOGRAFIA

CENI - *Biologie und Therapie der Keimdrüsen.* Versuche an niederen Wirbeltieren. Die mediz. Welt., 1928, n. 1.

CENI - *Proprietà biologiche specifiche delle ovaie dei vertebrati inferiori. Reazioni genetiche e reazioni antimaterne.* Policlinico, Sez. Prat., 1928.

CENI - *Proprietà biologiche e terapeutiche delle ghiandole germinative dei vertebrati inferiori. Reazioni genetiche e reazioni antimaterne.* Endoc. e Pat. cost. V., III., f. I, 1928.

CENI - *Psiche e vita organica.* Milano, 1925.

DE LISI - *Effetti tardivi dell'acciecamento sulle ghiandole genitali maschili negli uccelli.* Endocrinologia e Patol. Cost., 1928.

KAUDERS - *Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Dosierungsfrage der Keimdrüsentherapie.* Wien. Klin. Woch. N. 32, u. 33, 1925.

KAUDERS - *Neue Erfahrungen und Ausblicke zur Organotherapie der Dementia preacox.* Allg. Zeischr. f. Psych. 83, 1926.

ROBIN G. - *Sur le traitement des psychoses et des psyco-nevroses avec l'opotherapie testiculaire.* La Clinique, 1928.

SCHMIDT P. - *Ueber Organotherapie und Insulinbehandlung bei endogene Geistesstörungen.* Klin. Woch., n. 18, 1928.

WAGNER-JAUREGG - *Organotherapie bei Neurosen und Psychosen.* Wien. Klin. Woch. N. 1, 1923.